

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-504351

(P2004-504351A)

(43) 公表日 平成16年2月12日(2004.2.12)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 K 31/4535

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/663

A 6 1 K 31/663

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁)

(21) 出願番号 特願2002-513468 (P2002-513468)
(86) (22) 出願日 平成13年7月5日 (2001.7.5)
(85) 翻訳文提出日 平成14年12月25日 (2002.12.25)
(86) 国際出願番号 PCT/US2001/016515
(87) 国際公開番号 W02002/007733
(87) 国際公開日 平成14年1月31日 (2002.1.31)
(31) 優先権主張番号 60/219, 286
(32) 優先日 平成12年7月19日 (2000.7.19)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 60/233, 737
(32) 優先日 平成12年9月19日 (2000.9.19)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005922
イーライ・リリー・アンド・カンパニー
E L I L L Y L Y A N D C O M P A
N Y
アメリカ合衆国46285インディアナ州
インディアナポリス市、リリー・コーポ
レート・センター
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 稔
(74) 代理人 100086405
弁理士 河宮 治
(74) 代理人 100068526
弁理士 田村 恭生
(74) 代理人 100103230
弁理士 高山 裕貢

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨量増加の増強方法

(57) 【要約】

本発明は、増強を必要とするヒトに骨増強量のラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、先行するビスホスホネート療法を通して得られた骨量増加を増強する方法に関する。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】

必要とするヒトに骨増強量のラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、先行するビスホスホネート療法を通して得られた骨量増加を増強する方法。

【請求項2】

ビスホスホネートが、アレンドロネートまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項1記載の方法。

【請求項3】

ビスホスホネートが、アレンドロネートナトリウムである請求項1記載の方法。

【請求項4】

ビスホスホネートが、リセドロネートまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項1記載の方法。

【請求項5】

ビスホスホネートが、リセドロネートナトリウムである請求項1記載の方法。

【請求項6】

ラロキシフェンが、その塩酸塩として存在する請求項3記載の方法。

【請求項7】

ラロキシフェン塩酸塩が、約10mg～約600mg/日の量で投与される請求項6記載の方法。

【請求項8】

ラロキシフェン塩酸塩が、約60mg/日の量で投与される請求項7記載の方法。

【請求項9】

ビスホスホネート療法の期間が、少なくとも約6ヶ月である請求項1記載の方法。

【請求項10】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年である請求項1記載の方法。

【請求項11】

ビスホスホネート療法の期間が、約1年である請求項1記載の方法。

【請求項12】

ビスホスホネート療法の期間が、少なくとも約6ヶ月である請求項7記載の方法。

【請求項13】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年である請求項8記載の方法。

【請求項14】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年であり、アレンドロネートナトリウムが、約5mg～約100mg/日の量で投与される請求項8記載の方法。

【請求項15】

ビスホスホネート療法の期間が、約1年である請求項14記載の方法。

【請求項16】

ラロキシフェン塩酸塩が、少なくとも約6ヶ月の期間投与される請求項14記載の方法。

【請求項17】

抑制を必要とするヒトにおいて、ビスホスホネート療法の過程に続いて、骨増強量のラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、骨損失を抑制する方法。

【請求項18】

ビスホスホネートが、アレンドロネートまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項17記載の方法。

【請求項19】

ビスホスホネートが、アレンドロネートナトリウムである請求項18記載の方法。

【請求項20】

ビスホスホネートが、リセドロネートまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項17

(3)

記載の方法。

【請求項21】

ビスホスホネートが、リセドロネートナトリウムである請求項17記載の方法。

【請求項22】

ラロキシフェンが、その塩酸塩として存在する請求項19記載の方法。

【請求項23】

ラロキシフェン塩酸塩が、約10mg～約600mg/日の量で投与される請求項22記載の方法。

【請求項24】

ラロキシフェン塩酸塩が、約60mg/日の量で投与される請求項23記載の方法。

【請求項25】

ビスホスホネート療法の期間が、少なくとも約6ヶ月である請求項17記載の方法。

【請求項26】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年である請求項17記載の方法。

【請求項27】

ビスホスホネート療法の期間が、約1年である請求項17記載の方法。

【請求項28】

ビスホスホネート療法の期間が、少なくとも約6ヶ月である請求項23記載の方法。

【請求項29】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年である請求項24記載の方法。

【請求項30】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年であり、アレンドロネートナトリウムが、約5mg～約100mg/日の量で投与される請求項24記載の方法。

【請求項31】

ビスホスホネート療法の期間が、約1年である請求項30記載の方法。

【請求項32】

ラロキシフェン塩酸塩が、少なくとも約6ヶ月の期間投与される請求項30記載の方法。

【請求項33】

ヒトにおいて、先行するビスホスホネート療法を通して得られる骨量増加を増強するための医薬の製造における、ラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項34】

ビスホスホネートが、リセドロネート、アレンドロネートまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項33記載の使用。

【請求項35】

ビスホスホネートが、アレンドロネートナトリウムまたはリセドロネートナトリウムである請求項33または34記載の使用。

【請求項36】

ラロキシフェンが、その塩酸塩として存在する請求項33～35記載の使用。

【請求項37】

ラロキシフェン塩酸塩が、約10mg～約600mg/日の量で投与される請求項33～36記載の使用。

【請求項38】

ラロキシフェン塩酸塩が、約60mg/日の量で投与される請求項37記載の使用。

【請求項39】

ビスホスホネート療法の期間が、少なくとも約6ヶ月である請求項33～38記載の使用。

【請求項40】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年である請求項33～38記載の使用。

【請求項41】

(4)

ビスホスホネート療法の期間が、約1年である請求項33記載の使用。

【請求項42】

ヒトにおいて、ビスホスホネート療法の過程に続いて、骨損失を抑制するための医薬の製造における、ラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項43】

ビスホスホネートが、リセドロネート、アレンドロネートまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項42記載の使用。

【請求項44】

ビスホスホネートが、アレンドロネートナトリウムまたはリセドロネートナトリウムである請求項42記載の使用。

【請求項45】

ラロキシフェンが、その塩酸塩として存在する請求項42～44記載の使用。

【請求項46】

ラロキシフェン塩酸塩が、約10mg～約600mg/日の量で投与される請求項45記載の使用。

【請求項47】

ラロキシフェン塩酸塩が、約60mg/日の量で投与される請求項46記載の使用。

【請求項48】

ビスホスホネート療法の期間が、少なくとも約6ヶ月である請求項42～47記載の使用。

【請求項49】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年である請求項42～47記載の使用。

【請求項50】

ビスホスホネート療法の期間が、約1年である請求項42～47記載の使用。

【請求項51】

先行してビスホスホネートで処置されたヒトにおける骨量増加を増強するための医薬の製造における、ラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項52】

ビスホスホネートが、リセドロネート、アレンドロネートまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項51記載の使用。

【請求項53】

ビスホスホネートが、アレンドロネートナトリウムまたはリセドロネートナトリウムである請求項51または52記載の使用。

【請求項54】

ラロキシフェンが、その塩酸塩として存在する請求項51～53記載の使用。

【請求項55】

ラロキシフェン塩酸塩が、約10mg～約600mg/日の量で投与される請求項51～54記載の使用。

【請求項56】

ラロキシフェン塩酸塩が、約60mg/日の量で投与される請求項55記載の使用。

【請求項57】

ビスホスホネート療法の期間が、少なくとも約6ヶ月である請求項51～56記載の使用。

【請求項58】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年である請求項51～56記載の使用。

【請求項59】

ビスホスホネート療法の期間が、約1年である請求項51記載の使用。

【請求項60】

先行してビスホスホネートで処置されたヒトにおける骨損失を抑制するための医薬の製造における、ラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物の使用。

(5)

【請求項61】

ビスホスホネートが、リセドロネート、アレンドロネートまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項60記載の使用。

【請求項62】

ビスホスホネートが、アレンドロネートナトリウムまたはリセドロネートナトリウムである請求項60記載の使用。

【請求項63】

ラロキシフェンが、その塩酸塩として存在する請求項60～62記載の使用。

【請求項64】

ラロキシフェン塩酸塩が、約10mg～約600mg/日の量で投与される請求項63記載の使用。

【請求項65】

ラロキシフェン塩酸塩が、約60mg/日の量で投与される請求項64記載の使用。

【請求項66】

ビスホスホネート療法の期間が、少なくとも約6ヶ月である請求項60～65記載の使用。

【請求項67】

ビスホスホネート療法の期間が、6ヶ月～3年である請求項60～65記載の使用。

【請求項68】

ビスホスホネート療法の期間が、約1年である請求項60～65記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(背景技術)

公衆の関心事となっている現在の主な骨の疾患またはコンディションとして、閉経後骨粗鬆症、老年性骨粗鬆症、副腎皮質ステロイドの長期処置を受けている患者、クッシング症候群を患っている患者、生殖腺発育不全、慢性関節リウマチにおける関節周囲びらん、変形性関節炎、悪性腫瘍における高カルシウム血症、骨転移による骨減少症および歯周病が挙げられる。これらのコンディションはすべて、骨の分解（骨再吸収）と新たな健康な骨の形成とのアンバランスに起因する骨損失を特徴とする。この骨の代謝回転は、通常は、一生を通じて持続し、骨が修復および再構築されるメカニズムである。しかし、上記コンディションでは、骨損失に向かってバランスがくずれ、再吸収される骨の量が不適切に新たな骨で置き換えられて、正味の骨損失に到る。

【0002】

最も一般的な骨障害の1つは、合衆国のみで、およそ2000～2500万人の女性を冒している閉経後骨粗鬆症である。閉経後の女性は、循環するエストロゲンレベルが低下するので、骨代謝回転率が増大し、結果として正味の骨損失が起こる。骨代謝回転率は、骨によって異なり、脊柱および大腿骨近位部などの海綿骨に富んだ部位において最も高い。閉経後すぐに起こるこれらの部位における骨損失の可能性は、4～5%/年またはそれ以上である。骨の機械的完全性が低下するので、骨損失の結果として起こる骨量における減少および骨の空間の増大により、骨折のリスクが増大する。

【0003】

現今、合衆国では、骨粗鬆症による検出しうる椎骨の骨折を有する人々が2000万人おり、骨粗鬆症に起因する股関節部骨折は、年間250000件発生している。後者の場合、最初の2年間の死亡率は12%であり、患者の30%が骨折後に家庭看護を必要とする。したがって、骨障害は、顕著な死亡率、生存者の生活の質の著しい低下および家族および社会に対する重大な財政的負担を特徴とする。

【0004】

本質的に、上記のコンディションのすべては、骨再吸収を抑制する作用薬の処置が有利である。骨再吸収は、破骨細胞と呼ばれる特殊な細胞の活性によって進行する。破骨細胞は、骨の無機質であるヒドロキシアパタイトと有機マトリックスの両方を再吸収する能力に

(6)

においてユニークである。それらは、破軟骨細胞と呼ばれる軟骨再吸収細胞にいくらか類似している。破骨細胞による骨再吸収の強力なインヒビターが、慢性関節リウマチおよび変形性関節炎において見られる軟骨の細胞媒介性分解も抑制することができるのは、この理由による。

【0005】

正味の骨損失を妨げるための治療的処置は、エストロゲンの使用である。エストロゲンは、閉経後に見られる骨損失の進行を明らかに抑え、骨粗鬆症の進行を制限することが明らかにされている；しかし、エストロゲンの副作用のために、患者のコンプライアンスは良くない。これらの副作用として、月経の再開、乳房痛、子宮ガンのリスクの増大およびあるいは乳ガンのリスクの増大が挙げられる。

【0006】

種々の抗再吸収作用薬の同時組合せの効果に証拠を提供している多くの研究もある。たとえば、エストロゲンとビスホスホネートであるアレンドロネートの同時投与は、骨粗鬆症をもつ閉経後の女性におけるエストロゲン単独の骨量効果を増大することが明らかにされている；Lindsayらの J. Clin. Endocrinol. Metab. 84, 3076-3081 (1999)。同様に、異なるビスホスホネートであるエチドロネートは、エストロゲンと同時に投与された場合に、付加的骨量効果を示している；Wimalawansa, Am. J. Med. 104, 219-226 (1998)。さらに、選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるラロキシフェン塩酸塩は、アレンドロネートとの同時処置中に、付加的骨量効果を示している；Johnellらの J. Bone Miner. Res. 14 (Suppl. 1), S157。しかし、実質的に内因性エストロゲンレベルをもつ閉経前の女性における、もう1つの選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるタモキシフェンの使用は、骨量の低下をもたらした；Powlesらの J. Clin. Oncol. 14, 78-84 (1996)。したがって、2つの同時抗再吸収薬の効果は、容易に予測しうるものではない。

【0007】

さらに、骨損失を抑制するためのビスホスホネートおよび抗再吸収薬を含む医薬組成物が、1996年1月24日公開の発明者Black, L. J. およびCullinan, G. J. の欧州特許出願公開番号0693285A2に開示されている。

アレンドロネートなどの第3世代のビスホスホネートは、骨再吸収の強力なインヒビターであり、骨代謝活性におけるめざましい減少が得られる。実際に、特に、エストロゲンと共投与された場合に、アレンドロネートは、正常な閉経前の女性の平均以下のレベルまで骨代謝回転を抑制する；Lindsayらの J. Clin. Endocrinol. Metab. 84, 3076-3081 (1999)。長期にわたる著明な骨代謝回転の低下は、正常な修復および若返りが損なわれてしまう程度まで骨形成および骨再吸収が低下する“フローズン・ボーン”という望ましくない状態を理論的に引き起こし得る。したがって、正常な維持システムにおける長期の機能障害を起こすことなく、すばやい臨床応答を与える骨損失処置処方を見出すのが望ましい。

【0008】

本発明は、先行してビスホスホネートで処置された人における骨量のさらなる増加を目的として、ビスホスホネートを使用し、次いでラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物に切り替えて連続的に使用することを提供する。骨量におけるこの利点は、正常なレベルに向かって戻る骨代謝回転マーカーのシフトに関連し、非常に強力な抗再吸収薬の単独または組合せての投与による骨代謝回転の過剰抑制に関連する“フローズン・ボーン”のリスクを低下させる。

【0009】

本発明をサポートする臨床データが集められている。これらのデータは、ビスホスホネートであるアレンドロネートを1年間処置し、次いでラロキシフェン単独を連続的に処置すると、驚くべきことに、アレンドロネートに次いでプラセボを処置した場合と比べて、さらなる骨量の増加が得られることを証明する。それでもやはり、骨代謝回転マーカーは、

(7)

正常に戻るかまたは抑制されたままであるが、連続処置を受けた被験者においてさらに減少することはない。この驚くべき組合せ効果、すなわち骨代謝回転をさらに抑制することなく、正常に戻るか維持しての骨量増加が、本発明を理想的な骨損失処置処方にする。

【0010】

(発明の概要)

本発明は、増強を必要とするヒトに骨増強量のラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、先行するビスホスホネート療法を通して得られた骨量増加を増強する方法に関する。

さらに、本発明は、抑制を必要とするヒトにおいて、ビスホスホネート療法の過程に続いて、骨増強量のラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、骨損失を抑制する方法に関する。

さらに本発明は、ヒトにおいて、先行するビスホスホネート療法を通して得られる骨量増加を増強するための医薬の製造における、ラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

別の態様において、本発明は、ヒトにおいて、ビスホスホネート療法の過程に続いて、骨損失を抑制するための医薬の製造における、ラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

【0011】

(発明の詳細な記載)

本明細書において使用する、用語「抑制する」は、予防すること、禁止すること、制限すること、および進行もしくは重症度を遅延化、停止もしくは逆戻りさせること、ならびに存在する特徴を抑えることおよび／または治療することなどの、その一般的に理解されている意味を含むものと定義する。本発明方法は、適宜、医学的治療および／または予防的処置の両方を包含する。

「増強する」は、増加すること、拡大すること、拡充すること、高めること、上昇させること、向上させること、押し上げること、増倍することおよび増大させることなどの、その一般的に理解されている意味を含むものと定義する。骨粗鬆症に対するビスホスホネート療法による腰部骨量の上昇または増加は、一般に、基準値と比べて4～8%の範囲であり、この上昇の大部分が、処置の最初の12ヶ月の間に起こる。療法を中止した後の12ヶ月の間に、骨量は、一般に安定化するかまたは減少に向かうが、骨代謝回転のマーカーは、基準値に戻る。本発明において示されるような、ビスホスホネート療法を中止した後の12ヶ月の間の1～2%程度の骨量増加は、特に骨代謝回転マーカーが安定化するかまたは基準値に向かうかのいずれかであった場合に、非常に予期されないことである。

【0012】

「ビスホスホネート療法」は、骨量効果についての安定値に近づくのに十分な期間、有効量のビスホスホネートを投与すること意味する。ビスホスホネート療法の過程にとって好ましい時間の長さは、少なくとも6ヶ月であり、たとえば過剰の骨代謝回転を回避するのに適した療法中止期間を含む6ヶ月～3年、好ましくは少なくとも約1年の処置である。

「骨量」は、骨塩密度 (bone mineral density) を意味する。

「塩」または「医薬的に許容しうる塩」は、生きている生物体に対して実質的に非毒性である上記の種類の化合物の塩を意味する。代表的な医薬的に許容しうる塩は、化合物に存在する置換基のタイプに従属して、上記種類の化合物と医薬的に許容しうる鉱酸もしくは有機酸または医薬的に許容しうるアルカリ金属もしくは有機塩基との反応によって製造される塩である。

【0013】

医薬的に許容しうる塩を製造するのに用いる医薬的に許容しうる鉱酸の例として、塩酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、亜リン酸などが挙げられる。医薬的に許容しうる塩を製造するのに用いる医薬的に許容しうる有機酸の例として、脂肪族モノおよびジカルボン酸、蔞酸、炭酸、クエン酸、コハク酸、フェニル置換アルカン酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などが挙げられる。したがって、鉱酸または有機酸から製造されるこのような医薬

(8)

的に許容しうる塩として、として、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、ヨウ化水素、フッ化水素、酢酸塩、プロピオン酸塩、ギ酸塩、蓚酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩などが挙げられる。

【0014】

カルボキシ、カルボニルもしくはヒドロキシまたはスルホキシド基を含む上記の種類の多くの化合物は、医薬的に許容しうるアルカリ金属または有機塩基との反応によって医薬的に許容しうる塩に変換することができる。医薬的に許容しうる塩を製造するのに用いる医薬的に許容しうる有機塩基の例として、アンモニア、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどのアミンなどが挙げられる。医薬的に許容しうるアルカリ金属塩基の例として、一般式： MOZ [式中、Mはナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属原子を表し、Zは水素または C_1-C_4 アルキル（ここで、 C_1-C_4 アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの炭素原子数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基である）を表す]で示される化合物が挙げられる。

【0015】

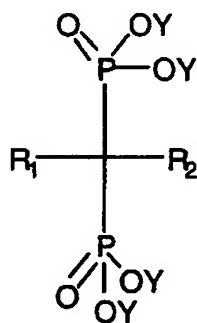
塩が全体として医薬的に許容しうるものであり、アニオンまたはカチオン性部分が望ましくない属性を与えない限りは、本発明の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは決定的なものではないことを認識すべきである。

さらに、本発明方法において有用であるとして開示された幾つかの化合物は、水または一般的有機溶媒との溶媒和物を形成することができる。このような溶媒和物は、本発明の範囲に包含される。

【0016】

ビスホスホネートとして知られる化合物の種類は、炭素結合によって分離されるジリン酸部分を含み、通例塩基性官能基をもつ種々の側鎖を含む化合物を包含する。該化合物は、以下の一般構造：

【化1】



を有する。

Y、 R_1 および R_2 は、米国特許第5139786号および欧州特許公開0416689A2（1991年3月13日公開）（これらは全体を参考文献として本発明に援用される）に定義されている置換基であるが、これらに限定されるものではない。種々のビスホスホン酸が、骨再吸収に関連する疾患の治療および予防に有用であるとして開示されている。代表例は、以下の米国特許に見出される：3,962,432,4,054,598,4,267,108,4,327,039,4,621,077,4,624,947,4,746,654および4,922,077（これらは全体を参考文献として本発明に援用される）。

【0017】

薬理学的に、これらの化合物は、破骨細胞の機能を阻害することによって骨再吸収を遅延化または停止させることが明らかにされている。この種類の幾つかの化合物は、現在、閉経後骨粗鬆症の治療に対して臨床評価を受けている。また、これらの化合物の多くはパジ

(9)

エット病の治療に対して評価されており、幾つかは、承認されている。

ビスホスホネートには3つの異なる世代がある。この化合物は、第1世代の化合物は、通常、エチドロネートである。この化合物は、パジェット病および悪性腫瘍における高カルシウム血症の治療用に市販されている。

ビスホスホネートの第2世代は、クロドロネートとパミドロネートである。クロドロネートおよびパミドロネートは両方とも、パジェット病および悪性腫瘍における高カルシウム血症の治療用に市販されている。パミドロネートはおそらく、近い将来において、幾つかのヨーロッパの国々で骨粗鬆症の対して承認されるであろう。

第3世代のビスホスホネートは、アレンドロネート、レシドロネートおよびチルドロネートであり、知名度が低い化合物が多くある。薬理的に、これらの化合物は、さらに強力であり、副作用が少ないと主張している。

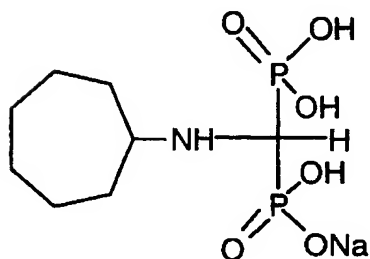
【0018】

幾つかのビスホスホネート化合物の構造は、以下の通りである：

シクロヘプチルアミノメチリデン

ビスホスホネートナトリウム塩

【化2】

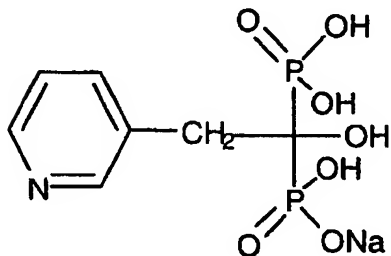


リセドロネート

3-ピリデニルメチル-1-ヒドロキシメチリド

ビスホスホネートナトリウム塩

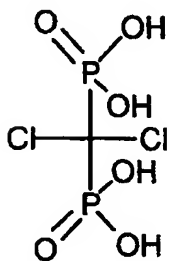
【化3】



クロドロネート

ジクロロメチリデンビスホスホネート

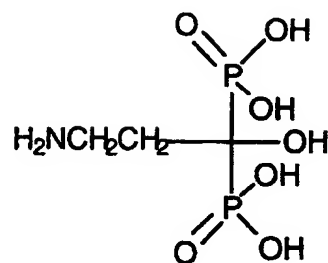
【化4】



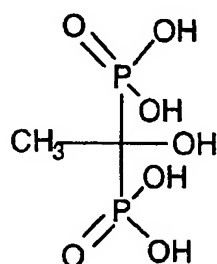
パミドロネート

(10)

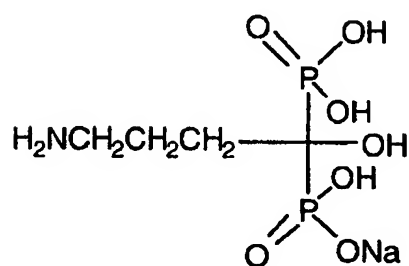
3-アミノ-1-プロピリデンビスホスホネート
【化5】



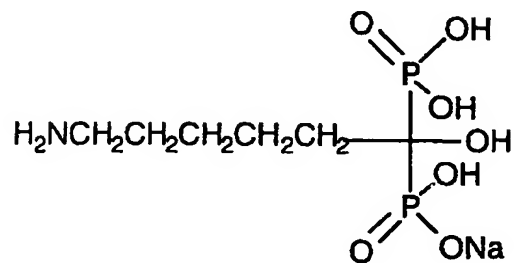
エチドロネート
1-ヒドロキシエチリデンビスホスホネート
【化6】



アレンドロネート
4-アミノ-1-ヒドロキシエチリデン
ビスホスホネートナトリウム塩
【化7】

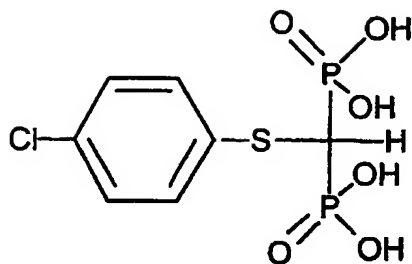


6-アミノ-1-ヒドロキシヘキシリデン
ビスホスホネートナトリウム塩
【化8】

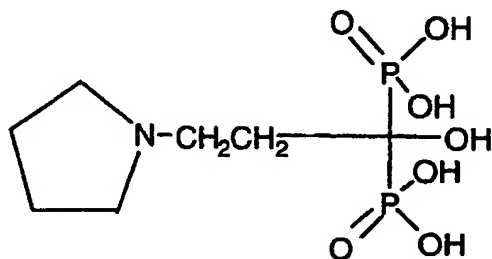


チルドロネート
4-クロロベンルチオメチリデン
ビスホスホネート
【化9】

(11)



3-ピロリデニル-1-ヒドロキシプロピリデン
ビスホスホネート
【化10】



【0019】

幾つかのビスホスホネートが骨粗鬆症の治療用に指示されるが、それらはまた、強い有害な副作用をもつことが明らかである。たとえば、ビスホスホネートは、骨形成ならびに再吸収を抑制する可能性をもつ；それらは、経口投与を介しての吸収はあまり良くなく、胃腸刺激を引き起こすことが知られている；それらは、骨中での半減期が非常に長い；それらはすべて、骨軟化症を引き起こす可能性をもつ；そして、ビスホスホネートを処置された骨の生体力学的強度に関する懸念がある。

【0020】

ビスホスホネート療法の過程の間、成人に投与されるビスホスホネートの量は、約1mg/日～約400mg/日である。ビスホスホネート療法は、繰り返し過程として、または不定時間連続して用いることができるが、このような療法の過程は、骨量の安定値が達成されるまで継続する。ビスホスホネート療法の過程にとって好ましい時間の長さは、少なくとも6ヶ月であり、たとえば過剰の骨代謝回転を回避するのに適した療法中止期間を含む6ヶ月～3年、好ましくは少なくとも約1年の処置である。

【0021】

好ましいビスホスホネートは、アレンドロネートおよびリセドロネートならびにその塩である。アレンドロネートナトリウムは、FOSAMAX（登録商標）として市販されている。アレンドロネートおよびその塩は、以下の米国特許：4,621,077, 5,358,941, 5,681,590, 5,804,570, 5,849,726および6,008,207（これらは全体を参考文献として本発明に援用される）に記載されているような公知の手順にしたがって製造することができる。リセドロネートナトリウムは、ACTONEL（登録商標）として市販されている。リセドロネートおよびその塩は、米国特許5,583,122（これは全体を参考文献として本発明に援用される）に記載されているような公知の手順にしたがって製造することができる。

【0022】

本発明にしたがって、骨量安定値に近づくのに必要なビスホスホネートの特定の用量は、治療されるコンディションの特定の状況に従属する。一般に、アレンドロネートナトリウムにとっての有効最小1日用量は、約1、2、5、5、10または20mgである。代表的には、有効最大1日用量は、約200、100、80、60または40mgである。好

(12)

ましい1日用量は、約5mg～約10mg/日である。閉経後の女性における骨粗鬆症の治療にとって、最も好ましい用量は、1日1回10mgである。閉経後の女性における骨粗鬆症の予防にとって、最も好ましい用量は、1日1回5mgである。男性および女性におけるグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療にとって、最も好ましい用量が1日1回10mgであるエストロゲンを受けていない閉経後の女性以外は、最も好ましい用量は、1日1回5mgである。男性および女性における骨パジェット病の治療にとって、最も好ましい治療処方は、6ヶ月間の1日1回40mgである。

【0023】

リセドロネートにとって、好ましい1日用量は、約1、2.5、5、10、15または30mgである。代表的には、有効最大1日用量は、約300、150、120、90または60mgである。閉経後の女性における骨粗鬆症の治療にとって、最も好ましい用量は、約2.5mg～20mg/日であり、1日1回5mgが好ましい。男性および女性における骨パジェット病の治療にとって、最も好ましい治療処方、1日1回30mgである。

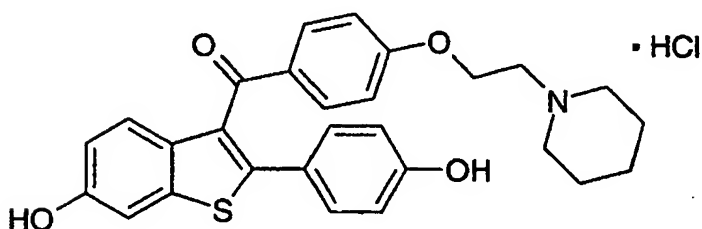
【0024】

しかし、実施に投与されるビスホスホネートの量は、治療されるコンディション、投与される化合物の選択、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度および投与経路の選択などの関連する状況を考慮して、医師によって決定されることが理解されるであろう。

【0025】

6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェンであるラロキシフェン塩酸塩は、EVI STA（登録商標）として市販されており、式：

【化11】



で示される。

ラロキシフェンおよびその塩ならびに溶媒和物は、以下の米国特許：4,133,814, 4,418,068, 5,631,369, 5,731,327, 5,731,342, 5,750,688および5,977,383（これらは全体を参考文献として本発明に援用される）に記載されているような公知の手順にしたがって製造することができる。好ましい結晶体、粒子径および医薬製剤が、以下の米国特許：5,641,790, 5,731,327, 5,747,510および5,811,120（これらは全体を参考文献として本発明に援用される）に開示されている。

【0026】

医薬製剤は、たとえば、ヨーロッパ公開出願670162A1（1995年9月6日公開）およびWO97/35571（1997年10月2日公開）（これらは全体を参考文献として本発明に援用される）に記載されているような公知の手順にしたがって製造することができる。たとえば、化合物（I）は、一般的な賦形剤、希釈剤または担体とともに製剤することができ、錠剤、カプセル剤などに成形することができる。

【0027】

製剤に適した賦形剤、希釈剤および担体の例として、以下のものが挙げられる：デンプン、糖、マンニトールおよびシリカ誘導体などの充填剤および増量剤；カルボキシメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチンおよびポリビニルピロリ

(13)

ドンなどの結合剤；グリセロールなどの湿潤剤；寒天、炭酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶解遅延剤；4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロールなどの界面活性剤；カオリンおよびベントナイトなどの吸着性担体；タルク、ステアリン酸カルシウムおよびマグネシウムならびに固体ポリエチルグリコールなどの滑沢剤。最終の医薬剤形は、用いる賦形剤のタイプに従属して、丸剤、錠剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、エアロゾル剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、乳液剤、軟膏、座剤、滅菌注射液または滅菌パッケージ散剤でありうる。

【0028】

さらに、ラロキシフェンおよびその医薬的に許容しうる塩は、徐放性投与剤形の製剤に適している。該製剤はまた、それらが、腸管の特定の部位のみにおいて、または好ましくは特定の部位において、できるかぎりの時間にわたって有効成分を放出するように構成することができる。このような製剤は、ポリマー物質またはワックスから製造されるコーティング、包被または保護用マトリックスを含むこともできる。

【0029】

本発明にしたがって“骨増強量”を構成するのに必要なラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩特定の用量は、治療されるコンディションの特定の状況に従属する。用量、投与経路および服用頻度などの考慮すべき事柄は、担当医師によって決定されるのが最も好ましい。一般に、ラロキシフェンまたはその医薬的に許容しうる塩の経口または非経口投与についての有効最小用量は、約1、5、10、15または20mgである。代表的には、有効最大用量は、約800、120、60、50または40mgである。好ましい有効量は、経口経路を介して1日当たりラロキシフェン塩酸塩60mg（遊離塩基56mg）である。治療を必要とする患者に、毎日1～3回または先行するビスホスホネート療法を通して得られた骨量増加を増強するのに必要な頻度でこのような投薬を行う。ラロキシフェン塩酸塩は、6ヶ月～2年間、特に約1年間の長期間投与される。ラロキシフェン塩酸塩は、繰り返し過程として、または不定時間連続して用いることができる。

【0030】

以下の製剤は、説明の目的で提供されるものであり、いかなるやり方によっても本発明の範囲の限定を意図するものではない。このような製剤における総有効成分は、製剤の0.1重量%～99.9重量%である。「有効成分」とは、化合物（I）またはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を意味する（ラロキシフェン塩酸塩が好ましい）。化合物（I）のより好ましい製剤は、特に、米国特許第5731327号および国際出願WO97/35571（1997年10月2日）（これらは全体を参考文献として本発明に援用される）に記載の結晶体、粒子径および組成物におけるラロキシフェン塩酸塩である。

【0031】

製剤例1：ゼラチンカプセル剤成分

量（mg／カプセル）

有効成分	50－600
デンプン NF	0－500
デンプン流動性粉末	0－500
液体シリコン350センチストローク	0－15

成分を混和し、No. 45メッシュU. S. 篩にかけ、硬ゼラチンカプセル中に充填する。

【0032】

製剤例2：錠剤

(14)

成分	量(mg/錠)
有効成分	50-600
デンプン	10-50
微結晶性セルロース	10-20
ポリビニルピロリドン(10%水溶液として)	5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5
ステアリン酸マグネシウム	1
タルク	1-5

有効成分、デンプンおよびセルロースをNo. 45メッシュU. S. 篩に通し、完全に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を、得られた粉末と混合し、次いでこの混合物をNo. 14メッシュU. S. 篩に通す。このようにして製造した顆粒を50-60℃で乾燥し、No. 18メッシュU. S. 篩に通す。予めNo. 60メッシュU. S. 篩に通しておいたカルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクをこの顆粒に加え、完全に混合する。得られる物質を打錠機で圧縮して、錠剤を得る。

【0033】

製剤例3：エアロゾル成分

重量%

有効成分	0.50
エタノール	29.50
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	70.00

有効成分をエタノールと混合し、混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填器具に移す。必要量をステンレススチール容器に入れ、プロペラントの残量で希釈する。次いでこの容器にバルブユニットを取り付ける。

【0034】

製剤例4：懸濁液剤

成分	重量/体積
有効成分	100mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50mg
シロップ	1.25mL
安息香酸溶液(0.1M)	0.10mL
香料	適量
着色料	適量

精製水で計5mLとする

5mL用量当たり化合物(I) 100mgを含む懸濁剤を以下のように製造する：有効成分をNo. 45メッシュU. S. 篩にかけ、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合し、滑らかなペーストを作成する。安息香酸溶液、香料および着色料を一部の水で希釈して徹底的に攪拌しながら加える。必要な体積とするために、完全な混合物に追加の水を加える。

【0035】

(実施例)

第3段階の、多施設、二重盲検、プラセボコントロール、ランダム臨床試験を行った。該試験の目的は、ラロキシフェン塩酸塩(60mg/日)、アレンドロネート(10mg/日)または2つの作用薬の組合せとプラセボを12ヶ月処置した場合の腰椎および股関節部の骨量ならびに骨代謝回転のマーカーにおける効果を比較することである。さらなる目的は、同じ効力パラメータを用いて評価した、ラロキシフェンまたはアレンドロネートの作用を停止している第2年目の実験中のラロキシフェン(60mg/日)のプラセボに対する効果を比較することである。

【0036】

被験者が、年齢75歳以下の歩行できる閉経後の女性であり、大腿骨頸部の骨量が健康な

(15)

閉経前の女性の平均ピーク骨量より下の標準偏差2.0以上（すなわち、T-スコア \leq -2.0）ならば、治験の適格者である。被験者が、5年以下の平均余命であるか、現行の骨障害（原発性骨粗鬆症以外）があるか、乳ガンまたは他のエストロゲン依存性真生物の病歴をもつかまたは疑いがあるか、実験の5年以内にガンの既往歴があるか、不正子宮出血または超音波検査による >5 mmの子宮内膜肥厚があるか、重度の静脈血栓症または肺塞栓があるか、重大な肝臓、腎臓、胃食道もしくは腸吸収不良疾患あるいは薬理学的療法を必要とするいずれかの内分泌コンディション（2型糖尿病または甲状腺機能低下症以外）があるか、過剰のアルコールを摂取するかもしれない薬物濫用するかもしれないか、または最近ホルモンまたは他の骨粗鬆症に対する療法を受けていたならば、治験の不適格者である。

【0037】

331人の被験者に4つの最初のグループの1つをランダムに割り当てた：プラセボ、ラロキシフェン60mg/日、アレンドロネート10mg/日またはラロキシフェン+アレンドロネート。療法を1年間行った後、すべての被験者から再び任意抽出して、プラセボまたはラロキシフェン60mg/日をさらに1年間の実験期間に投与した。すべての被験者に約500mgのカルシウム+400~600IUのビタミンD/日を実験期間中を通して投与した。被験者を3ヶ月間隔で診察し、この時に投薬コンプライアンスの評価を行い、副作用を記録した。さらに、被験者は、骨量および骨代謝回転の生化学的マーカー（オステオカルシンなど）に関し、6ヶ月間隔で繰り返して検査を受けた。さらに年に一度の乳房X線写真撮影、理学的検査および健康に関する生活の質の定期的評価ならびに転倒のリスクを評価するための感覚および神経と筋肉のテストを行った。

【0038】

266人の被験者が、12ヶ月の第一療法期を完了し、次の期に入った。被験者のうち、256人が、24ヶ月の実験を完了した。両方の実験期間中（0~12ヶ月および12~24ヶ月）の中断の程度は、4つの最初の処置グループ割り当て全体を通して統計的に有意に異なるものではなかった。第1年目にアレンドロネートを割り当てられ、次いで第2年目にランダムにラロキシフェンまたはプラセボのいずれかを割り当てられた被験者グループを比較して、腰椎骨量、総股関節部骨量、大腿骨頸部骨量、血清I型コラーゲンフラグメント/クレアチニン比、N-テロペプチド/クレアチニン比、骨特異的アルカリフォスファターゼおよび血清オステオカルシンの結果を下記表に示す。

【0039】

表1：腰椎骨量（基準値からの平均の変化%）

【表1】

処置グループ	アレンドロネート処置期間 ¹		プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹	
	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
Aln/Pbo	3.43% (n=35)	4.98% (n=35)	4.34% (n=34)	4.53% (n=32)
Aln/Rlx	4.26% (n=29)	4.61% (n=30)	5.86% (n=29)	6.20% (n=27)

1) 実験開始からの時間

【0040】

表2：腰椎骨量（12ヶ月間のアレンドロネート処置期間の終了時からの平均の変化%）

【表2】

(16)

処置	プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹			
	18 ヶ月		24 ヶ月	
	平均変化%	p-値 (グループ間) ²	平均変化%	p-値 (グループ間) ²
Aln/Pbo	-0.22% (n=34)	0.024	-0.06% (n=32)	0.031
Aln/Rlx	0.38% ³ (n=29)		1.48% ³ (n=27)	

1) 実験開始からの時間²) ANOVA (分散の分析) 法によってテストされたグループ間の変化³) スチューデントのt-検定によってテストされた統計的に有意なグループ内の変化 ($p < 0.05$)

【0041】

表3: 総股関節骨量 (基準値からの平均の変化%)

【表3】

処置グループ	アレンドロネート処置期間 ¹		プラセボまたはラフロキシフェン ¹ 処置期間	
	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
Aln/Pbo	3.29% (n=27)	3.24% (n=27)	3.58% (n=26)	3.26% (n=24)
Aln/Rlx	1.78% (n=24)	1.84% (n=25)	2.09% (n=24)	2.92% (n=23)

1) 実験開始からの時間

【0042】

表4: 総股関節骨量 (12ヶ月間のアレンドロネート処置期間の終了時からの平均の変化%)

【表4】

処置	プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹			
	18 ヶ月		24 ヶ月	
	平均変化%	p-値 (グループ間) ²	平均変化%	p-値 (グループ間) ²
Aln/Pbo	0.11% (n=34)	0.794	-0.30% (n=32)	0.028
Aln/Rlx	0.27% (n=29)		1.08% ³ (n=27)	

1) 実験開始からの時間²) ANOVA (分散の分析) 法によってテストされたグループ間の変化³) スチューデントのt-検定によってテストされた統計的に有意なグループ内の変化 ($p < 0.05$)

【0043】

表5: 大腿骨頸部骨量 (基準値からの平均の変化%)

【表5】

(17)

処置グループ	アレンドロネート処置期間 ¹		プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹	
	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
Aln/Pbo	2.71% (n=35)	3.70% (n=35)	3.79% (n=34)	3.51% (n=31)
Aln/Rlx	2.37% (n=29)	2.53% (n=30)	2.56% (n=29)	3.23% (n=28)

1) 実験開始からの時間

【0044】

表6：大腿骨頸部骨量（12ヶ月間のアレンドロネート処置期間の終了時からの平均の変化%）

【表6】

処置	プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹			
	18ヶ月		24ヶ月	
	平均変化%	p-値（グループ間） ²	平均変化%	p-値（グループ間） ²
Aln/Pbo	-0.01% (n=34)	0.826	-0.38% (n=31)	0.202
Aln/Rlx	0.23% (n=29)		0.78% (n=28)	

1) 実験開始からの時間²) ANOVA（分散の分析）法によってテストされたグループ間の変化³) スチューデントのt-検定によってテストされた統計的に有意なグループ内の変化（ $p < 0.05$ ）

【0045】

表7：血清I型コラーゲンフラグメント/クレアチニン比（基準値からのメジアンの変化%）

【表7】

処置グループ	アレンドロネート処置期間 ¹		プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹	
	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
Aln/Pbo	-73.2% (n=26)	-71.5% (n=23)	-44.0% (n=32)	-14.0% (n=30)
Aln/Rlx	-74.2% (n=22)	-82.2% (n=21)	-57.4% (n=24)	-53.4% (n=24)

1) 実験開始からの時間

【0046】

表8：血清I型コラーゲンフラグメント/クレアチニン比（12ヶ月間のアレンドロネート処置期間の終了時からのメジアンの変化%）

【表8】

(18)

処置	プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹			
	18 ヶ月		24 ヶ月	
	平均変化%	p-値 (グループ間) ²	平均変化%	p-値 (グループ間) ²
Aln/Pbo	161% ³ (n=22)	0.458	349% ³ (n=19)	0.243
Aln/Rlx	113% ³ (n=21)		157% ³ (n=20)	

1) 実験開始からの時間 2) ANOVA (分散の分析) 法によってテストされたグループ間の変化 3) スチューデントの t-検定によってテストされた統計的に有意なグループ内の変化 ($p < 0.05$)

【0047】

表9: N-テロペプチド/クレアチニン比 (基準値からのメジアンの変化%)

【表9】

処置グループ	アレンドロネート処置期間 ¹		プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹	
	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
Aln/Pbo	-62.4% (n=34)	-60.1% (n=31)	-30.4% (n=32)	-9.1% (n=30)
Aln/Rlx	-58.9% (n=29)	-63.1% (n=27)	-25.5% (n=27)	-38.5% (n=26)

1) 実験開始からの時間

【0048】

表10: N-テロペプチド/クレアチニン比 (12ヶ月間のアレンドロネート処置期間の終了時からのメジアンの変化%)

【表10】

処置	プラセボまたはラロキシフェン処置期間 ¹			
	18 ヶ月		24 ヶ月	
	平均変化%	p-値 (グループ間) ²	平均変化%	p-値 (グループ間) ²
Aln/Pbo	90.3% ³ (n=30)	0.398	131% ³ (n=28)	0.156
Aln/Rlx	56.7% ³ (n=26)		39.6% ³ (n=25)	

1) 実験開始からの時間 2) ANOVA (分散の分析) 法によってテストされたグループ間の変化 3) スチューデントの t-検定によってテストされた統計的に有意なグループ内の変化 ($p < 0.05$)

【0049】

表11: 骨特異的アルカリホスファターゼ (基準値からのメジアンの変化%)

【表11】

(19)

処置グループ	アレンドロネート処置期間 ¹		プラセボまたはロキシフェン処置期間 ¹	
	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
Aln/Pbo	-57.9% (n=32)	-53.4% (n=31)	-45.5% (n=30)	-39.5% (n=28)
Aln/Rlx	-60.0% (n=28)	-53.9% (n=27)	-45.0% (n=28)	-42.7% (n=27)

1) 実験開始からの時間

【0050】

表12：骨特異的アルカリホスファターゼ（12ヶ月間のアレンドロネート処置期間の終了時からのメジアンの変化%）

【表12】

処置	プラセボまたはロキシフェン処置期間 ¹			
	18 ヶ月		24 ヶ月	
	平均変化%	p-値（グループ間）	平均変化%	p-値（グループ間）
Aln/Pbo	37.4% ³ (n=30)	0.032	60.2% ³ (n=28)	0.013
Aln/Rlx	6.7% (n=27)		7.1% (n=26)	

1) 実験開始からの時間² ANOVA（分散の分析）法によってテストされたグループ間の変化³ スチューデントのt-検定によってテストされた統計的に有意なグループ内の変化（ $p < 0.05$ ）

【0051】

表13：血清オステオカルシン（基準値からのメジアンの変化%）

【表13】

処置グループ	アレンドロネート処置期間 ¹		プラセボまたはロキシフェン処置期間 ¹	
	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
Aln/Pbo	-32.4% (n=33)	-45.4% (n=31)	-31.5% (n=30)	-25.5% (n=28)
Aln/Rlx	-38.8% (n=28)	-42.3% (n=27)	-46.4% (n=28)	-40.8% (n=27)

1) 実験開始からの時間

【0052】

表14：血清オステオカルシン（12ヶ月間のアレンドロネート処置期間の終了時からのメジアンの変化%）

【表14】

処置	プラセボまたはロキシフェン処置期間 ¹			
	18 ヶ月		24 ヶ月	
	平均変化%	p-値（グループ間）	平均変化%	p-値（グループ間）
Aln/Pbo	38.2% ³ (n=30)	<0.001	52.1% ³ (n=28)	<0.001
Aln/Rlx	-2.75% (n=27)		14.2% ³ (n=26)	

(20)

1) 実験開始からの時間²⁾ ANOVA (分散の分析) 法によってテストされたグループ間の変化³⁾ スチューデントの t -検定によってテストされた統計的に有意なグループ内の変化 ($p < 0.05$)

(21)

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
31 January 2005 (31.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/07733 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/66, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, A61P 19/10 // A61K 31/66, 31:445 ZW.
- (31) International Application Number: PCT/US01/16515 (34) Designated States (regions): ARIPO patent (OH, GM, KF, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 5 July 2001 (05.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (26) Priority Data: 60/219,286 19 July 2000 (19.07.2000) US
60/233,737 19 September 2000 (19.09.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ELLI LILLY AND COMPANY (US); Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): MUCHMORE, Douglas, Boyer (US); 7037 Via Valverde, La Jolla, CA 92037 (US); LILLY, VIM (CN/US); 9928 Redmond Court, Indianapolis, IN 46236 (US).
- (74) Agents: BOUDREAU, William, R. et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (81) Designated States (optional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK.
- Declarations under Rule 4.17:**
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (OH, GM, KF, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/07733 A2

(54) Title: METHOD FOR ENHANCING BONE MINERAL DENSITY GAIN

(57) Abstract: This invention relates to a method for enhancing bone mineral density gain acquired through previous bisphosphonate therapy comprising administering to a human in need thereof a bone-enhancing amount of tetracycline or a pharmaceutically acceptable salt or salt or salt thereof.

(22)

WD 02/07/33

PCT/US01/16515

-1-

METHOD FOR ENHANCING BONE MINERAL DENSITY GAIN

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Current major diseases or conditions of bone which are of public concern include post-menopausal osteoporosis, senile osteoporosis, patients undergoing long-term treatment with corticosteroids, patients suffering from Cushing's syndrome, gonadal dysgenesis, periarticular erosions in 10 rheumatoid arthritis, osteoarthritis, hypercalcemia of malignancy, osteopenia due to bone metastases, and periodontal disease. All of these conditions are characterized by bone loss, resulting from an imbalance 15 between the degradation of bone (bone resorption) and the formation of new healthy bone. This turnover of bone continues normally throughout life and is the mechanism by which bone repairs and remodels. However, the conditions stated above may tip the balance towards bone loss such that 20 the amount of bone resorbed is inadequately replaced with new bone, resulting in net bone loss.

One of the most common bone disorders is post-menopausal osteoporosis which affects an estimated 20 to 25 million women in the United States alone. Women after 25 menopause experience an increase in the rate of bone turnover with resulting net loss of bone, as circulating estrogen levels decrease. The rate of bone turnover differs between bones and is highest in sites enriched with trabecular bone, such as the vertebrae and the proximal 30 femur. The potential for bone loss at these sites immediately following menopause is up to 4-5% per year or more. The resulting decrease in bone mass and enlargement of bone spaces leads to increased fracture risk, as the mechanical integrity of bone deteriorates.

35 At present, there are 20 million people with detectable vertebral fractures due to osteoporosis and 250,000 hip fractures per year attributable to osteoporosis in the U.S.

(23)

WO 02/07733

PCT/AUS01/16315

-2-

The latter case is associated with a 12% mortality rate within the first two years and 30% of the patients will require nursing home care after the fracture. Therefore, bone disorders are characterized by a noticeable mortality rate, a considerable decrease in the survivor's quality of life, and a significant financial burden to families and society.

Essentially all of the conditions listed above would benefit from treatment with agents which inhibit bone resorption. Bone resorption proceeds by the activity of specialized cells called osteoclasts. Osteoclasts are unique in their ability to resorb both the hydroxyapatite mineral and organic matrix of bone. They are somewhat similar to the cartilage resorbing cells, termed chondroclasts. It is for this reason that potent inhibitors of osteoclastic bone resorption may also inhibit the cell-mediated degradation of cartilage observed in rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Therapeutic treatments to impede net bone loss include the use of estrogens. Estrogens have been shown clearly to arrest the bone loss observed after menopause and limit the progression of osteoporosis; but patient compliance has been poor because of estrogen side-effects. These side effects include resumption of menses, mastodynia, increase in the risk of uterine cancer, and possibly an increase in the risk of breast cancer.

There are also a number of studies documenting the effects of the simultaneous combination of various antiresorptive agents. For example, the simultaneous administration of estrogen and the bisphosphonate alendronate has been shown to increase the bone mineral density (BMD) effects of estrogen alone in postmenopausal women with osteoporosis; Lindsay et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 3076-3081 (1999). Similarly, a different bisphosphonate, etidronate, has shown additive BMD effects when administered concurrently with estrogens; Wimalawansa, *Am. J. Med.* 104, 219-226 (1998). Further, raloxifene HCl, a

(24)

WO 02/07133

PCT/US91/06515

-3-

selective estrogen receptor modulator (SERM), has recently shown additive BMD effects during simultaneous treatment with alendronate; Johnell et al., *J. Bone Miner. Res.* 14 (Suppl.1), S157. However, the use of tamoxifen, another
5 SERM, in premenopausal women, who have substantial endogenous estrogen levels, has resulted in reductions in BMD; Powles et al., *J. Clin. Oncol.* 14, 78-84 (1996). Therefore, the effect of two simultaneous antiresorptives is not readily predictable.

10 Furthermore, pharmaceutical compositions containing a bisphosphonate and an anti-resorptive agent for inhibiting bone loss are disclosed in European Patent Application Publ. No. 0 693 285 A2, inventors Black, L.J. and Cullinan, G.J., with a publication date of Jan. 24, 1996.

15 Third generation bisphosphonates such as alendronate are potent inhibitors of bone resorption, resulting in marked reductions in bone metabolic activity. Indeed, alendronate, especially when co-administered with estrogen, may result in suppression of bone turnover to levels that
20 are below the mean for normal premenopausal women; Lindsay et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 3076-3081 (1999). Prolonged profound reduction in bone turnover could theoretically result in an undesirable state of "frozen bone," with reduction in bone formation and bone resorption
25 to such an extent that normal repair and rejuvenation could become impaired. It is therefore desirable to find a bone loss treatment regimen that gives rapid clinical response without resulting in prolonged impairment of normal maintenance systems.

30 The current invention invokes the sequential use of a bisphosphonate followed by switching to raloxifene or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the purpose of further increasing BMD in humans previously treated with a bisphosphonate. This benefit on BMD is
35 associated with a shift of bone turnover markers back toward normal levels, reducing the risks of "frozen bone" that may be associated with excessive suppression of bone turnover by

(25)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-4-

administration of highly potent antiresorptives either alone or in combination.

Clinical data supporting this invention have been collected. These data demonstrate that treatment with the bisphosphonate alendronate, for one year, followed sequentially by raloxifene alone, surprisingly results in further increases of BMD compared to alendronate followed by placebo. At the same time, bone turnover markers either return towards normal or remain suppressed but do not further decrease in the sequentially treated subjects. This surprising combination of effects, an increase BMD with return towards normal or maintenance without further suppression of bone turnover, makes this invention an ideal bone loss treatment regimen.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to a method for enhancing bone mineral density gain acquired through previous bisphosphonate therapy comprising administering to a human in need thereof a bone-enhancing amount of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Further, this invention relates to a method of inhibiting bone loss in a human in need thereof comprising administering a bone-enhancing amount of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof subsequent to a course of bisphosphonate therapy.

This invention further relates to the use of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the preparation of a medicament for enhancing bone mineral density gain in a human, wherein said bone mineral density gain is acquired through previous bisphosphonate therapy.

In another embodiment, this invention relates to the use of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the preparation of a medicament for

(26)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-5-

inhibiting bone loss in a human subsequent to a course of bisphosphonate therapy.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 As used herein, the term "inhibit" is defined to include its generally accepted meaning which includes preventing, prohibiting, restraining, and slowing, stopping or reversing progression, or severity, and holding in check and/or treating existing characteristics. The present
10 method includes both medical therapeutic and/or prophylactic treatment, as appropriate.

The phrase "enhance" is defined to include its generally accepted meaning which includes increasing, magnifying, amplifying, heightening, escalating, improving,
15 boosting, intensifying and augmenting. Rises or gains in lumbar BMD with bisphosphonate therapy for osteoporosis are generally in the range of four to eight percent compared to baseline with a majority of this rise occurring during the first twelve months of treatment. During the twelve months
20 following discontinuation of therapy, the BMD is either generally stable or tending to decrease whereas markers of bone turnover return toward baseline. Increases in BMD in the order of 1-2% during the twelve months following discontinuation of bisphosphonate therapy, as is shown in
25 the present invention, would be very much unexpected, especially if the bone turnover markers were either stable or returning toward baseline.

The phrase "bisphosphonate therapy" refers to administration of an effective amount of a bisphosphonate
30 for a period of time sufficient to approach a plateau for bone density effect. A preferred length of time for a course of bisphosphonate therapy is at least six months, including treatment for six months to three years, preferably for at least about one year, with discontinuation
35 of the therapy when appropriate to avoid excessive bone turnover.

(27)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-6-

The term "BMD" refers to bone mineral density.

The term "salt" or "pharmaceutically acceptable salt" refers to salts of the compounds of the above classes that are substantially non-toxic to living organisms. Typical
5 pharmaceutically acceptable salts include those salts prepared by reaction of a compound of the above class with a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid, or a pharmaceutically acceptable alkali metal or organic base, depending on the types of substituents present on the
10 compound.

Examples of pharmaceutically acceptable mineral acids which may be used to prepare pharmaceutically acceptable salts include hydrochloric acid, phosphoric acid, sulfuric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, phosphorous acid
15 and the like. Examples of pharmaceutically acceptable organic acids which may be used to prepare pharmaceutically acceptable salts include aliphatic mono and dicarboxylic acids, oxalic acid, carbonic acid, citric acid, succinic acid, phenyl-substituted alkanic acids, aliphatic and
20 aromatic sulfonic acids and the like. Such pharmaceutically acceptable salts prepared from mineral or organic acids thus include hydrochloride, hydrobromide, nitrate, sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate,
25 pyrophosphate, hydroiodide, hydrofluoride, acetate, propionate, formate, oxalate, citrate, lactate, p-toluenesulfonate, methanesulfonate, maleate, and the like.

Many compounds of the above classes which contain a carboxy, carbonyl, or hydroxy or sulfoxide group may be
30 converted to a pharmaceutically acceptable salt by reaction with a pharmaceutically acceptable alkali metal or organic base. Examples of pharmaceutically acceptable organic bases which may be used to prepare pharmaceutically acceptable salts include ammonia, amines such as triethanolamine, triethylamine, ethylamine, and the like. Examples of
35 pharmaceutically acceptable alkali metal bases included compounds of the general formula MOZ , where M represents an

(28)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

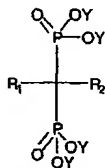
-7-

alkali metal atom, e.g. sodium, potassium, or lithium, and Z represents hydrogen or C₁-C₄ alkyl, wherein C₁-C₄ alkyl represents a straight or branched chain alkyl radical of one to four carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl and the like.

It should be recognized that the particular anion or cation forming a part of any salt of this invention is not critical, so long as the salt, as a whole, is pharmacologically acceptable and as long as the anion or cationic moiety does not contribute undesired qualities.

In addition, some of the compounds disclosed as useful in the methods of the present invention may form solvates with water or common organic solvents. Such solvates are included within the scope of the present invention and solvates thereof.

The class of compounds known as bisphosphonates includes those compounds which contains a di-phosphonic acid moiety separated by a carbon link and include a variety of side-chains, usually containing a basic function. The compounds have the following general structure:



Y, R₁ and R₂ may be those substituents as defined in US Patent 5,139,786, and EPO Publication 0416689A2, published March 13, 1991, incorporated herein by reference, although not limited to such. A variety of bisphosphonic acids have been disclosed as being useful in the treatment and prevention of diseases involving bone resorption. Representative examples may be found in the following: U.S. Pat. Nos. 3,962,432, 4,054,598, 4,267,108, 4,327,039,

(29)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-8-

4,621,077, 4,624,947, 4,746,654, and 4,922,077, each of which is incorporated by reference herein as if fully set forth.

Pharmacologically, these compounds have been shown to
5 slow or stop bone resorption by inhibiting osteoclast cell function. Several compounds of this class are currently undergoing clinical evaluation for the treatment of post-menopausal osteoporosis. Many of these compounds are also being evaluated for the treatment of Paget's Disease and
10 hypercalcemia malignancy and several have been approved.

The art refers to three different generations of bisphosphonates. The first generation usually refers to the compound etidronate. This compound is being marketed for the treatment of Paget's disease and hypercalcemia
15 malignancy.

The second generation of bisphosphonates refers to the compounds clodronate and pamidronate. Clodronate and pamidronate are both marketed for Paget's disease and hypercalcemia malignancy. Pamidronate will probably be
20 approved for osteoporosis in some European countries in the near future.

The third generation of bis-phosphonates refer to alendronate, residronate, and tiludronate and a host of lesser known compounds. Pharmacologically, these compounds
25 are much more potent and are claimed to have fewer side-effects.

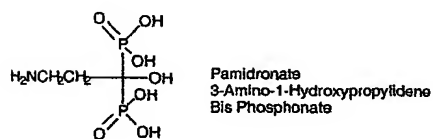
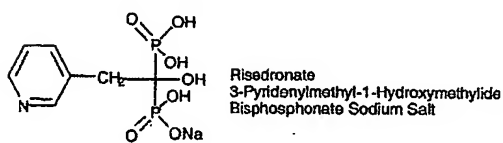
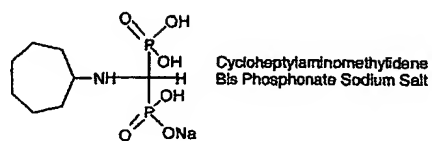
(30)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-9-

The structures of some bisphosphonate compounds are as follows:

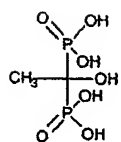


(31)

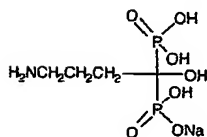
WO 02/07733

PCT/US01/16515

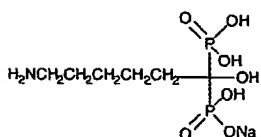
-10-



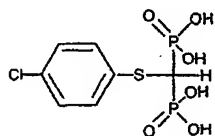
Etidronate
1-Hydroxyethylidene Bis Phosphonate



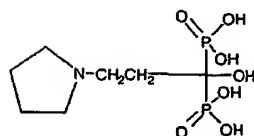
Alendronate
4-Amino-1-Hydroxybutylidene Bis Phosphonate
Sodium Salt



6-Amino-1-Hydroxyhexylidene
Bis Phosphonate Sodium Salt



Tiludronate
4-Chlorophenylthiomethylidene
Bis Phosphonate



3-Pyrrolidyl-1-Hydroxypropylidene
Bis Phosphonate

(32)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-11-

While some bisphosphonates are indicated for treating osteoporosis; they also appear to have potential detrimental side-effects. For example, bisphosphonates have the potential of inhibiting bone formation as well as resorption; they are poorly adsorbed via oral administration and are known to cause gastrointestinal irritation; they have extremely long half-lives in bone; they may all have the potential for causing osteomalacia; and there is concern as to the bio-mechanical strength of the bones treated with bisphosphonates.

During a course of bisphosphonate therapy, the amount of bisphosphonate administered to adult humans ranges from about 1 mg/day to about 400 mg/day. A course of bisphosphonate therapy generally lasts until a BMD plateau is achieved although such therapy may be used for repeated courses or continuously for an indefinite time. A preferred length of time for a course of bisphosphonate therapy is for at least about six months, including treatment for six months to three years, preferably for at least about one year, with discontinuation of the therapy when appropriate to avoid excessive suppression of bone turnover.

Preferred bisphosphonates are alendronate and risedronate, and salts thereof. Alendronate sodium is sold commercially as FOSAMAX®. Alendronate and salts thereof may be prepared according to known procedures such as those detailed in U.S. Pat. Nos. 4,621,077, 5,358,941, 5,681,590, 5,804,570, 5,849,726, and 6,008,207, each of which is incorporated by reference herein as if fully set forth. Risedronate sodium is sold commercially as ACTONEL®. Risedronate and salts thereof may be prepared according to known procedures such as those detailed in U.S. Pat. No. 5,583,122, herein incorporated by reference as if fully set forth.

The particular dosage of a bisphosphonate required to approach BMD plateau according to this invention will depend upon the particular circumstances of the conditions to be treated. Generally, an effective minimum daily dose for

(33)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-12-

- alendronate sodium is about 1, 2.5, 5, 10 or 20 mg. Typically, an effective maximum daily dose is about 200, 100, 80, 60 or 40 mg. A preferred daily dosage range is from about 5 mg to about 10 mg per day. For treatment of
- 5 osteoporosis in postmenopausal women, the most preferred dosage is 10 mg once a day. For prevention of osteoporosis in postmenopausal women, the most preferred dosage is 5 mg once a day. For the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in men and women, the most preferred dosage is
- 10 5 mg once a day, except for postmenopausal women not receiving estrogen, for whom the most preferred dosage is 10 mg once per day. For the treatment of Paget's disease of bone in men and women, the most preferred treatment regimen is 40 mg once a day for six months.
- 15 For risedronate, the preferred daily dose is about 1, 2.5, 5, 10, 15, or 30 mg. Typically, an effective maximum daily dose is about 300, 150, 120, 90, or 60 mg. For treatment of osteoporosis in postmenopausal women, the most preferred dosage ranges from about 2.5 to 20 mg per day,
- 20 with 5 mg once per day being preferred. For the treatment of Paget's disease of bone in men and women, the most preferred treatment regimen is 30 mg once a day.
- 25 However, it will be understood that the amount of the bisphosphonate actually administered will be determined by a physician in light of the relevant circumstances including the condition to be treated, the choice of compounds to be administered, the age, weight, and response of the individual patient, the severity of the patient's symptoms and the chosen route of administration.

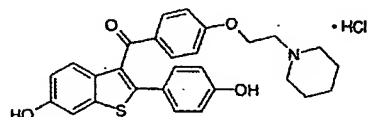
(34)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-13-

Raloxifene hydrochloride, which is 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-benzo[b]thiophene, is sold commercially as EVISTA® and is represented by the formula:



Raloxifene and salts and solvates thereof may be prepared according to known procedures, such as those detailed in U.S. Pat. Nos. 4,133,814, 4,418,068, 5,631,369, 5,731,327, 5,731,342, 5,750,688 and 5,977,383, each of which is incorporated by reference herein as if fully set forth. Preferred crystalline forms, particle sizes and pharmaceutical formulations are disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,641,790, 5,731,327, 5,747,510, and 5,811,120, each of which is incorporated by reference herein as if fully set forth.

Pharmaceutical formulations can be prepared by procedures known in the art, such as, for example, in European Published Application 670162A1, published September 6, 1995, and in WO 97/35571 published October 2, 1997, both of which are herein incorporated by reference. For example, a compound of formula I can be formulated with common excipients, diluents, or carriers, and formed into tablets, capsules, and the like.

Examples of excipients, diluents, and carriers that are suitable for formulation include the following: fillers and extenders such as starch, sugars, mannitol, and silicic derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl pyrrolidone; moisturizing agents such as

(35)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-14-

glycerol; disintegrating agents such as agar, calcium carbonate, and sodium bicarbonate; agents for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; surface active agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium and magnesium stearate and solid polyethyl glycols. Final pharmaceutical forms may be: pills, tablets, powders, lozenges, syrups, aerosols, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, ointments, suppositories, sterile injectable solutions, or sterile packaged powders, depending on the type of excipient used.

Additionally, raloxifene and its pharmaceutically acceptable salts are suited to formulation as sustained release dosage forms. The formulations can also be so constituted that they release the active ingredient only or preferably in a particular part of the intestinal tract, possibly over a period of time. Such formulations would involve coatings, envelopes, or protective matrices which may be made from polymeric substances or waxes.

The particular dosage of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt thereof required to constitute a "bone-enhancing amount" according to this invention will depend upon the particular circumstances of the conditions to be treated. Considerations such as dosage, route of administration, and frequency of dosing are best decided by the attending physician. Generally, an effective minimum dose for oral or parenteral administration of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt thereof is about 1, 5, 10, 15, or 20 mg. Typically, an effective maximum dose is about 800, 120, 60, 50, or 40 mg. A particularly effective amount is 50 mg of raloxifene hydrochloride (56 mg of free base) per day via an oral route of administration. Such dosages will be administered to a

(36)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-15-

patient in need of treatment from one to three times each day or as often as needed to effectively enhance bone mineral density gain acquired through previous bisphosphonate therapy. Raloxifene hydrochloride may be administered for extended periods of time including six months to two years, specifically including about one year. Raloxifene hydrochloride may be used for repeated courses or continuously for an indefinite time.

The formulations which follow are given for purposes of illustration and are not intended to be limiting in any way. The total active ingredient in such formulations comprises from 0.1% to 99.9% by weight of the formulation. The term, 'active ingredient' means a compound of formula I, or a pharmaceutical salt or solvate thereof, (preferably raloxifene hydrochloride). An even more preferred formulation of a compound of formula I would be raloxifene hydrochloride in the particular crystalline form, particle size, and composition illustrated in U.S. Pat. No. 5,731,327 and PCT application WO 97/35571 (2 October 1997) the teachings of each are incorporated by reference.

Formulation 1
Gelatin Capsules

	<u>Ingredient</u>	<u>Quantity (mg/capsule)</u>
25	Active Ingredient	50-600
	Starch NF	0-500
	Starch flowable powder	0-500
	Silicone fluid 350 centistrokes	0-15

30 The ingredients are blended, passed through a No. 45 mesh U.S. sieve, and filled into hard gelatin capsules.

(37)

WO 02/07133

PCT/US01/06515

-16-

Formulation 2

Tablets

	<u>Ingredient</u>	<u>Quantity (mg/tablet)</u>
	Active Ingredient	50-600
5	Starch	10-50
	Cellulose, microcrystalline	10-20
	Polyvinylpyrrolidone	5
	(as 10% solution in water)	
	Sodium carboxymethyl cellulose	5
10	Magnesium stearate	1
	Talc	1-5

The active ingredient, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders which are then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules thus produced are dried at 50-60° C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl cellulose, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 mesh U.S. sieve, are added to the above granules and thoroughly mixed. The resultant material is compressed in a tablet forming machine to yield the tablets.

Formulation 3

Aerosol

	<u>Ingredient</u>	<u>Weight %</u>
	Active Ingredient	0.50
	Ethanol	29.50
30	Propellant 22	70.00
	(Chlorodifluoromethane)	

The active ingredient is mixed with ethanol and the mixture added to a portion of the propellant 22, cooled to

(38)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-17-

-30°C and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the remainder of the propellant. The valve units are then fitted to the container.

5

Formulation 4Suspension

<u>Ingredient</u>		<u>Weight/Volume</u>
Active Ingredient		100 mg
10 Sodium carboxymethyl		
cellulose		50 mg
Syrup		1.25 mL
Benzoic acid solution (0.1M)		0.10 mL
Flavor		q.v.
15 Color		q.v.
Purified water to total		5 mL

Suspensions each containing 100 mg of a compound of formula I per 5 mL dose are prepared as follows: the active ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor, and color diluted in water are added and mixture stirred thoroughly. Additional water is added to bring the entire mixture to the required volume.

Example

A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial was conducted. Objectives of the trial included comparing the effects of 12 months treatment with raloxifene HCl (60 mg/day), alendronate (10 mg/day), or the combination of the two agents together versus placebo on BMD at the lumbar spine and at the hip and also metabolic markers of bone turnover.

(39)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-18-

Additional objectives included comparing the effects of raloxifene 60 mg/day versus placebo during a second year of study on the offset of action of raloxifene or alendronate, as assessed by these same efficacy parameters.

- 5 Subjects were eligible for the trial if they were ambulatory postmenopausal women up to 75 years of age, inclusive, and had femoral neck BMD more than 2.0 standard deviations below the mean peak bone mass for healthy premenopausal women (i.e. T-score < -2.0). Subjects were
- 10 ineligible if they had less than five years life expectancy, had current bone disorders (other than primary osteoporosis), had known or suspected history of carcinoma of the breast or other estrogen-dependent neoplasm, had history of cancer within five years of study, had abnormal
- 15 uterine bleeding or endometrial thickness > 5mm by ultrasonography, had history of deep venous thrombosis or pulmonary embolism, had significant liver, kidney, gastroesophageal or intestinal malabsorptive disease or any endocrine condition (other than type 2 diabetes or
- 20 hypothyroidism) requiring pharmacologic therapy, were currently consuming excess of alcohol or drugs of abuse or were using or had recently received hormones or other therapies for osteoporosis.

- Three hundred thirty-one (331) subjects were randomly
- 25 assigned to one of four initial treatment groups: placebo, raloxifene 60 mg/day, alendronate 10 mg/day or raloxifene plus alendronate together. After one year of therapy all subjects were re-randomized to receive either placebo or raloxifene 60 mg/day for an additional year of study. All
- 30 subjects received approximately 500 mg of elemental calcium plus 400-600 I.U. of vitamin D/day throughout the entire study. Subjects were seen at three monthly intervals, at which time assessment of medication compliance and adverse events were recorded. In addition subjects had BMD and

(40)

WO 02/07713

PCT/US01/16515

-19-

biochemical markers of bone turnover (including serum osteocalcin) repeated at six monthly intervals. Additional procedures included annual mammograms, physical examinations and periodic assessments of health-related quality of life as well as sensory and neuromuscular tests to assess risks for falls.

Two hundred sixty-six (266) subjects completed the first therapy phase of 12 months and entered the extension phase. Among them, two hundred fifty-six (256) subjects completed 24 months of study. Rates of discontinuation during both study periods (0-12 months and 12-24 months) were not statistically significantly different across the four initial treatment group assignments. Comparing the group of subjects who were assigned to alendronate during year one and then randomly assigned to either raloxifene or placebo in year two, results of lumbar spine BMD, total hip BMD, femoral neck BMD, Serum Type I collagen fragment / creatinine ratio, N-telopeptide / creatinine ratio, bone specific alkaline phosphatase, and serum osteocalcin are given in the following tables:

Table 1: Lumbar Spine BMD (Mean percentage change from baseline)

Treatment Group	Alendronate Treatment Period ¹		Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹	
	6 months	12 months	18 months	24 months
Aln/Pbo	3.43% (n=35)	4.98% (n=35)	4.34% (n=34)	4.53% (n=32)
Aln/RLx	4.26% (n=29)	4.61% (n=30)	5.86% (n=29)	6.20% (n=27)

25 ¹Time from study start

(41)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-20-

Table 2: Lumbar Spine BMD (Mean percentage change from end of 12 month alendronate treatment period)

Treatment	Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹			
	18 months		24 months	
	Mean % Change	p-Value ² (between-group)	Mean % Change	p-Value ² (between-group)
Aln/Pbo	-0.22% (n=34)	0.024	-0.06% (n=32)	0.031
Aln/Rlx	0.38% ³ (n=29)		1.48% ³ (n=27)	

¹Time from study start5 ²Between-group change tested by an ANOVA (analysis of variance) method³Statistically significant within group change tested by Student's t-test (p<0.05)

10 Table 3: Total Hip BMD (Mean percentage change from baseline)

Treatment Group	Alendronate Treatment Period ¹		Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹	
	6 months	12 months	18 months	24 months
Aln/Pbo	3.29% (n=27)	3.24% (n=27)	3.58% (n=26)	3.26% (n=24)
Aln/Rlx	1.78% (n=24)	1.84% (n=25)	2.09% (n=24)	2.92% (n=23)

¹Time from study start

15 Table 4: Total Hip BMD (Mean percentage change from end of 12 month alendronate treatment period)

Treatment	Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹			
	18 months		24 months	
	Mean % Change	p-Value ² (between-group)	Mean % Change	p-Value ² (between-group)
Aln/Pbo	0.11% (n=34)	0.794	-0.30% (n=32)	0.028
Aln/Rlx	0.27% (n=29)		1.08% ³ (n=27)	

¹Time from study start20 ²Between-group change tested by an ANOVA³Statistically significant within group change tested by Student's t-test (p<0.05)

(42)

WO 02/07713

PCT/US01/16515

-21-

Table 5: Femoral Neck BMD (Mean percentage change from baseline)

Treatment Group	Alendronate Treatment Period ¹		Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹	
	6 months	12 months	18 months	24 months
Aln/Pbo	2.71% (n=35)	3.70% (n=35)	3.79% (n=34)	3.51% (n=31)
Aln/Rlx	2.37% (n=29)	2.53% (n=30)	2.56% (n=29)	3.23% (n=28)

5 ¹Time from study start

Table 6: Femoral Neck BMD (Mean percentage change from end of 12 month alendronate treatment period)

Treatment	Placebo or Raloxifene Treatment Period ²			
	18 months		24 months	
	Mean % Change	p-Value ³ (between-group)	Mean % Change	p-Value ³ (between-group)
Aln/Pbo	-0.01% (n=34)	0.826	-0.38% (n=31)	0.202
Aln/Rlx	0.23% (n=29)		0.78% (n=28)	

10 ¹Time from study start²Between-group change tested by an ANOVA

Table 7: Serum Type I Collagen Fragment/Creatinine ratio (Median percentage change from baseline)

Treatment Group	Alendronate Treatment Period ¹		Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹	
	6 months	12 months	18 months	24 months
Aln/Pbo	-73.2% (n=26)	-71.5% (n=23)	-44.0% (n=32)	-14.0% (n=30)
Aln/Rlx	-74.2% (n=22)	-82.2% (n=21)	-57.4% (n=24)	-53.4% (n=24)

15 ¹Time from study start

(43)

WO 02/07133

PCT/US01/16515

-22-

Table 8: Serum Type I Collagen Fragment/Creatinine ratio (Median percentage change from end of 12 month alendronate treatment period)

Treatment	Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹			
	18 months		24 months	
	Mean % Change	p-Value ² (between-group)	Mean % Change	p-Value ² (between-group)
Aln/Pbo	161% ³ (n=22)	0.458	349% ³ (n=19)	0.243
Aln/Rlx	113% ³ (n=21)		157% ³ (n=20)	

5 ¹Time from study start

²Between-group change tested by an ANOVA on rank-transformed data

³Statistically significant within group change tested by Wilcoxon Signed Rank test (p<0.05)

10

Table 9: N-telopeptide/Creatinine ratio (Median percentage change from baseline)

Treatment Group	Alendronate Treatment Period ¹		Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹	
	6 months	12 months	18 months	24 months
Aln/Pbo	-62.4% (n=34)	-60.1% (n=31)	-30.4% (n=32)	-9.1% (n=30)
Aln/Rlx	-58.9% (n=29)	-63.1% (n=27)	-25.5% (n=27)	-38.5% (n=26)

¹Time from study start

15

Table 10: N-telopeptide/Creatinine ratio (Median percentage change from end of 12 month alendronate treatment period)

Treatment	Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹			
	18 months		24 months	
	Mean % Change	p-Value ² (between-group)	Mean % Change	p-Value ² (between-group)
Aln/Pbo	90.3% ³ (n=30)	0.398	131% ³ (n=28)	0.156
Aln/Rlx	56.7% ³ (n=26)		39.6% ³ (n=25)	

¹Time from study start

20

²Between-group change tested by an ANOVA on rank-transformed data

³Statistically significant within group change tested by Wilcoxon Signed Rank t-test (p<0.05)

(44)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-23-

Table 11: Bone specific alkaline phosphatase (Median percentage change from baseline)

Treatment Group	Alendronate Treatment Period ¹		Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹	
	6 months	12 months	18 months	24 months
Aln/Pbo	-57.9% (n=32)	-53.4% (n=31)	-45.5% (n=30)	-39.5% (n=28)
Aln/Rlx	-60.0% (n=28)	-53.9% (n=27)	-45.0% (n=28)	-42.7% (n=27)

5 ¹Time from study start

Table 12: Bone specific alkaline phosphatase (Median percentage change from end of 12 month alendronate treatment period)

Treatment	Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹			
	18 months		24 months	
	Mean % Change	p-Value ² (between-group)	Mean % Change	p-Value ² (between-group)
Aln/Pbo	37.4% ³ (n=30)	0.032	60.2% ³ (n=28)	0.013
Aln/Rlx	6.7% (n=27)		7.1% (n=26)	

¹Time from study start²Between-group change tested by an ANOVA on rank-transformed data³Statistically significant within group change tested by

15 Wilcoxon Signed Rank t-test (p<0.05)

Table 13: Serum Osteocalcin (Median percentage change from baseline)

Treatment Group	Alendronate Treatment Period ¹		Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹	
	6 months	12 months	18 months	24 months
Aln/Pbo	-32.4% (n=33)	-45.4% (n=31)	-31.5% (n=30)	-25.5% (n=28)
Aln/Rlx	-38.8% (n=28)	-42.3% (n=27)	-46.4% (n=28)	-40.8% (n=27)

20 ¹Time from study start

(45)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-24-

Table 14: Serum Osteocalcin (Median percentage change from end of 12 month alendronate treatment period)

Treatment	Placebo or Raloxifene Treatment Period ¹			
	18 months		24 months	
	Mean % Change	p-Value ² (between-group)	Mean % Change	p-Value ² (between-group)
Aln/Pbo	38.2% ³ (n=30)	<0.001	52.1% ³ (n=28)	<0.001
Aln/Rlx	-2.75% (n=27)		14.2% ³ (n=26)	

¹Time from study start

5 ²Between-group change tested by an ANOVA on rank-transformed data

³Statistically significant within group change tested by Wilcoxon Signed Rank t-test (p<0.05)

(46)

WO 02/07733

PCT/US01/06515

-25-

WE CLAIM:

1. A method for enhancing bone mineral density gain
5 acquired through previous bisphosphonate therapy comprising
administering to a human in need thereof a bone-enhancing
amount of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt
or solvate thereof.
- 10 2. A method according to claim 1 wherein said
bisphosphonate is alendronate or a pharmaceutically
acceptable salt thereof.
3. A method according to claim 1 wherein said
15 bisphosphonate is alendronate sodium.
4. A method according to claim 1 wherein said
bisphosphonate is risedronate or a pharmaceutically
acceptable salt thereof.
20
5. A method according to claim 1 wherein said
bisphosphonate is risedronate sodium.
6. A method according to claim 3 wherein said
25 raloxifene is present as the hydrochloride salt thereof.
7. A method according to claim 6 wherein said
raloxifene hydrochloride is administered in an amount of
from about 10 mg to about 600 mg per day.
30
8. A method according to claim 7 wherein said
raloxifene hydrochloride is administered in an amount of
about 60 mg per day.

(47)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-25-

9. A method according to claim 1 wherein the term of said bisphosphonate therapy is at least about six months.

10. A method according to claim 1 wherein the term of said bisphosphonate therapy is from six months to three years.

11. A method according to claim 1 wherein the term of said bisphosphonate therapy is about one year.

12. A method according to claim 7 wherein the term of said bisphosphonate therapy is at least about six months.

13. A method according to claim 8 wherein the term of said bisphosphonate therapy is from six months to three years.

14. A method according to claim 8 wherein the term of bisphosphonate therapy is from six months to three years; and said alendronate sodium is administered in an amount of about 5 mg to about 10 mg per day.

15. A method according to claim 14 wherein the term of bisphosphonate therapy is about one year.

16. A method according to claim 14 wherein said raloxifene hydrochloride is administered for a term of at least about six months.

17. A method of inhibiting bone loss in a human in need thereof comprising administering a bone-enhancing amount of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof subsequent to a course of bisphosphonate therapy.

(48)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-27-

18. A method according to claim 17 wherein said bisphosphonate is alendronate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

19. A method according to claim 18 wherein said bisphosphonate is alendronate sodium.

20. A method according to claim 17 wherein said bisphosphonate is risedronate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

21. A method according to claim 17 wherein said bisphosphonate is residronate sodium.

15

22. A method according to claim 19 wherein said raloxifene is present as the hydrochloride salt thereof.

23. A method according to claim 22 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of from about 10 mg to about 600 mg per day.

20

24. A method according to claim 23 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of about 60 mg per day.

25

25. A method according to claim 17 wherein the term of said bisphosphonate therapy is at least about six months.

26. A method according to claim 17 wherein the term of said bisphosphonate therapy is from six months to three years.

30

(49)

WO 02/07113

PCT/US01/16515

-28-

27. A method according to claim 17 wherein the term of said bisphosphonate therapy is about one year.
28. A method according to claim 23 wherein the term of said bisphosphonate therapy is at least about six months.
29. A method according to claim 24 wherein the term of said bisphosphonate therapy is from six months to three years.
30. A method according to claim 24 wherein the term of bisphosphonate therapy is from six months to three years; and said alendronate sodium is administered in an amount of about 5 mg to about 10 mg per day.
31. A method according to claim 30 wherein the term of bisphosphonate therapy is about one year.
32. A method according to claim 30 wherein said raloxifene hydrochloride is administered for a term of at least about six months.
33. The use of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the preparation of a medicament for enhancing bone mineral density gain in a human, wherein said bone mineral density gain is acquired through previous bisphosphonate therapy.
34. The use according to claim 33 wherein said bisphosphonate is risedronate, alendronate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
35. The use according to claims 33 or 34 wherein said bisphosphonate is alendronate sodium or risedronate sodium.

(50)

WO 02/07733

PCT/US01/16515

-29-

36. The use according to claims 33 to 35 wherein said raloxifene is present as the hydrochloride salt thereof.

5 37. The use according to claims 33 to 36 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of from about 10 mg to about 600 mg per day.

10 38. The use according to claim 37 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of about 60 mg per day.

15 39. The use according to claims 33 to 38 wherein the term of said bisphosphonate therapy is at least about six months.

20 40. The use according to claims 33 to 38 wherein the term of said bisphosphonate therapy is from six months to three years.

41. The use according to claim 33 wherein the term of said bisphosphonate therapy is about one year.

25 42. The use of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the preparation of a medicament for inhibiting bone loss in a human subsequent to a course of bisphosphonate therapy.

30 43. The use according to claim 42 wherein said bisphosphonate is risedronate, alendronate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

44. The use according to claim 42 wherein said bisphosphonate is alendronate sodium or risedronate sodium.

(51)

WO 02/07733

PCT/US91/16515

-30-

45. The use according to claims 42 to 44 wherein said raloxifene is present as the hydrochloride salt thereof.

5 46. The use according to claim 45 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of from about 10 mg to about 600 mg per day.

10 47. The use according to claim 46 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of about 60 mg per day.

15 48. The use according to claims 42 to 47 wherein the term of said bisphosphonate therapy is at least about six months.

20 49. The use according to claims 42 to 47 wherein the term of said bisphosphonate therapy is from six months to three years.

25 50. The use according to claims 42 to 47 wherein the term of said bisphosphonate therapy is about one year.

30 51. The use of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the preparation of a medicament for enhancing bone mineral density gain in a human previously treated with a bisphosphonate.

35 52. The use according to claim 51 wherein said bisphosphonate is risedronate, alendronate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40 53. The use according to claims 51 or 52 wherein said bisphosphonate is alendronate sodium or risedronate sodium.

(52)

WO 02/07713

PCT/US01/16515

-31-

54. The use according to claims 51 to 53 wherein said raloxifene is present as the hydrochloride salt thereof.
- 5 55. The use according to claims 51 to 54 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of from about 10 mg to about 600 mg per day.
- 10 56. The use according to claim 55 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of about 60 mg per day.
- 15 57. The use according to claims 51 to 56 wherein the term of said bisphosphonate therapy is at least about six months.
58. The use according to claims 51 to 56 wherein the term of said bisphosphonate therapy is from six months to three years.
- 20 59. The use according to claim 51 wherein the term of said bisphosphonate therapy is about one year.
60. The use of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the preparation of a medicament for inhibiting bone loss in a human previously treated with a bisphosphonate.
- 25 61. The use according to claim 60 wherein said bisphosphonate is risedronate, alendronate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 62. The use according to claim 60 wherein said bisphosphonate is alendronate sodium or risedronate sodium.

(53)

WO 02/07133

PCT/US01/16515

-32-

63. The use according to claims 60 to 62 wherein said raloxifene is present as the hydrochloride salt thereof.

5 64. The use according to claim 63 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of from about 10 mg to about 600 mg per day.

10 65. The use according to claim 64 wherein said raloxifene hydrochloride is administered in an amount of about 60 mg per day.

15 66. The use according to claims 60 to 65 wherein the term of said bisphosphonate therapy is at least about six months.

20 67. The use according to claims 60 to 65 wherein the term of said bisphosphonate therapy is from six months to three years.

 68. The use according to claims 60 to 65 wherein the term of said bisphosphonate therapy is about one year.

(54)

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/007733 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/66;
A61P 19/10 // (A61K 31/66, 31:445)

(21) International Application Number: PCT/US01/16515

(22) International Filing Date: 5 July 2001 (05.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 19 July 2000 (19.07.2000) US
60/219,285
19 September 2000 (19.09.2000) US
60/233,737(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY (US/US); Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: and

(73) Inventors/Applicants (for US only): MUCIMORE,
Dangles, Boyer (US/US); 7037 Via Valverde, La Jolla,
CA 92037 (US); LLA, VIII (CN/US); 9928 Redwood Court,
Indianapolis, IN 46236 (US).(74) Agents: BOUDREAUX, William, R. et al; Eli Lilly and
Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285
(US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GR, GU, HK,
HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NI, NL, NO, NZ, PE, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM); Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TT, TN); European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL,
IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR); OAPI patent (BF, BI, CH,
CI, CM, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations: AF,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, ES,
FI, GB, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NZ, PE, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW; ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR);
OAPI patent (BF, BI, CH, CI, CM, GN, GU, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

— with international search report

(86) Date of publication of the international search report:
6 February 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing in the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/007733 A3

(54) Title: METHOD FOR ENHANCING BONE MINERAL DENSITY GAIN BY ADMINISTRATION OF RALOXIFENE

(57) Abstract: This invention relates to a method for enhancing bone mineral density gain acquired through previous bisphosphonate therapy comprising administering to a human in need thereof a bone-enhancing amount of raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

(55)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/16515						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/66 A61P19/10 //(A61K31/66,31:445)								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Maximum documentary searches (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K								
Documentation searched other than maximum documentation in the abstract Part such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search phase of data base and, where practical, search terms used								
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, ENBASE								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Class or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim no.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td> EP 0 693 285 A (ELI LILLY) 24 January 1996 (1996-01-24) claims 1,2,8,11 page 2, line 42-45 page 4 -page 5 page 9, line 20-25 page 11, line 48-55 --- -/-- </td> <td> 1-8, 17-24, 33-38, 42-47, 51-56, 60-65 </td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Class or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.	X	EP 0 693 285 A (ELI LILLY) 24 January 1996 (1996-01-24) claims 1,2,8,11 page 2, line 42-45 page 4 -page 5 page 9, line 20-25 page 11, line 48-55 --- -/--	1-8, 17-24, 33-38, 42-47, 51-56, 60-65
Category *	Class or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.						
X	EP 0 693 285 A (ELI LILLY) 24 January 1996 (1996-01-24) claims 1,2,8,11 page 2, line 42-45 page 4 -page 5 page 9, line 20-25 page 11, line 48-55 --- -/--	1-8, 17-24, 33-38, 42-47, 51-56, 60-65						
<input checked="" type="checkbox"/> Former documents per listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.								
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document not published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the problems or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report						
23 September 2002		07/10/2002						
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5016 Postfach 2 St. - 22000 Mülheim Tel (+31-70) 340-2040, Te. 31 851 spa n. Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Peeters, J						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 2002

(56)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/16515

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indicator, where appropriate, of the relevant passages	Referent to claim No.
X	P. BURCKHARDT: "Selective estrogen receptor modulators (SERM): neue Substanzen für die Hormonersatztherapie" SCHWEIZERISCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, vol. 129, no. 49, 1999, pages 1926-1930, XP000937653 page 1926 page 1930, column 2	1, 17, 33, 42, 51, 60
P, X	M. B. WATTS: "Treatment of osteoporosis with bisphosphonates" RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA, vol. 27, no. 1, 2001, pages 197-214, XP008008277 page 197 page 208	1, 2, 4, 17, 18, 20, 33, 34, 42, 43, 51, 52, 60, 61

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

(57)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on parent treaty members				PCT/US 01/16515	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 693285	A	24-01-1996	AT 212846 T	15-02-2002	
			AU 693235 B2	25-06-1998	
			AU 2711295 A	01-02-1996	
			BR 9503406 A	27-02-1996	
			CA 2154414 A1	23-01-1996	
			CN 1119940 A ,B	10-04-1996	
			CZ 9501891 A3	12-06-1996	
			DE 69525291 D1	21-03-2002	
			DE 69525291 T2	19-09-2002	
			DK 693285 T3	27-05-2002	
			EP 0693285 A2	24-01-1996	
			ES 2168336 T3	16-06-2002	
			HU 72754 A2	28-05-1996	
			IL 114683 A	14-06-2001	
			JP 8040911 A	13-02-1996	
			NO 952890 A	23-01-1996	
			NZ 272608 A	26-05-2000	
			PL 309693 A1	05-02-1996	
			PT 693285 T	28-06-2002	
			RU 2149631 C1	27-05-2000	
			TW 398975 B	21-07-2000	
			US 2001051636 A1	13-12-2001	
			ZA 9506029 A	20-01-1997	

フロントページの続き

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S, D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 ダグラス・ボイヤー・マッチモア

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州ラ・ホラ、ピア・バルベルデ 7 0 3 7 番

(72) 発明者 ル・イーリ

アメリカ合衆国 4 6 2 3 6 インディアナ州インディアナポリス、レドモンド・コート 9 9 2 8 番

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC21 DA38 GA04 GA12 MA02 MA13 MA23 MA35

MA37 NA05 ZA97 ZC75